

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Werner Boschann
und des Krankenhauses Spandau-Nord Berlin
Chefarzt: Dr. med. Hans Weisse

Ovulationshemmer und die Veränderungen des Portioepithels

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ljiljana Milićević geb. Crnatović

aus Vlasotince/Jugoslawien

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Werner Boschann
und des Krankenhauses Spandau-Nord Berlin
Chefarzt: Dr. med. Hans Weisse

Ovulationshemmer und die Veränderungen des Portioepithels

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ljiljana Milićević geb. Crnatović
aus Vlasotince/Jugoslawien

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Werner Boschann

Korreferent: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. März 1976

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Städtischen Krankenhauses Spandau-Nord in engem Kontakt mit der von Herrn Prof. Dr. H.-W. BOSCHANN geleiteten geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin.

Ich möchte Herrn Prof. BOSCHANN für die Themenstellung und für seine persönliche und fachliche Anteilnahme herzlich danken.

Dem Chefarzt der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Krankenhauses Spandau-Nord Herrn Dr. H. WEISSE schulde ich für die Freigabe des Zytolaboratoriums und für seine steten Bemühungen bei der Erledigung des Problems meiner Berufserlaubnis Dank und Verpflichtung. Nur dadurch war es mir möglich, die Arbeit abzuschließen.

Nicht zuletzt und nicht weniger herzlich möchte ich mich bei der medizinisch-technischen Assistentin des Zytolaboratoriums des Virchow-Krankenhauses Fräulein H. KRAUSE für die Sammlung, Vorbereitung und Auswahl eines Teils der Präparate bedanken. Im Laboratorium habe ich mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. BOSCHANN und mit Hilfe von Frau Dr. D. NESIC und Fräulein H. KRAUSE meine ersten zytologischen Erfahrungen gesammelt. Auch ihnen gilt mein Dank.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Auswertung und Analyse der Befunde	7
2.1 Altersstruktur der Patientin	7
2.2 Untersuchung der Abstriche auf maligne Veränderungen und Entzündungen	22
2.2.1 Darstellung der Ergebnisse	22
2.2.2 Analyse der Ergebnisse	23
3. Zusammenfassung	28
4. Literaturverzeichnis	29

1. Einleitung

=====

Das Befinden des Organismus spiegelt sich in meßbaren charakteristischen physiologischen Werten wider. Sobald die charakteristischen Werte von den normalen Werten abweichen, wird der Zustand als krank bezeichnet. Die Medizin verfügt noch nicht über die hinreichenden charakteristischen physiologischen Werte, den kranken Zustand des Körpers zu identifizieren, **b e v o r** das Wohlbefinden des Menschen gestört ist. Die Definition und Ermittlung der charakteristischen physiologischen Werte (Kennwerte) ist das Ziel der Präventivmedizin. Die zytologischen Kennwerte sind einige davon.

Da die Krankheitserreger meistens die fundamentalen Elemente des Körpers, die Zellen, angreifen und diese stark zu stören vermögen, sind die zytologischen Kennwerte sichere Zustandsindikatoren des Körpers. Da eine Therapie auch negative Folgen haben kann, muß der Patient während der medikamentösen Behandlung laufend beobachtet werden, damit eventuelle Therapieänderungen rechtzeitig vorgenommen werden können. Bei der Einführung neuer Medikamente (z. B. Ovulationshemmer) muß die ärztliche Kontrolle verstärkt gewährleistet sein. Da sich die negativen Nebenwirkungen häufig erst nach längerer Zeit bemerkbar machen, sollte die Beobachtung über Jahre bis Jahrzehnte hinaus erfolgen.

Aus diesem Grunde wird in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, mit Hilfe einer zytologischen Methode auf die oft gestellte Frage, ob die Ovulationshemmer Portioveränderungen hervorrufen, eine Antwort zu finden. Es ist in diesem Zusammenhang hier unbedeutend, ob die Ovulationshemmer als Therapeutika oder zur Empfängnisverhütung dienen.

Im Jahre 1847 hat POUCHET die zytologischen Veränderungen des Vaginalsekretes der Frau beobachtet. Im Laufe des 19. Jahrhunderts beschäftigten sich mehrere Autoren (LATASTE, De RETTERER, MOREAU u. a.) mit den zytologischen Veränderungen des Vaginalzyklus einiger Versuchstiere. RAMIREZ gab im Jahre 1928 erste exakte Beschreibungen des Vaginalzyklus bei Frauen anhand zytologischer Abstriche ⁴⁶⁾.

Der Begründer der modernen Zytologie und Zytodiagnostik aber ist PAPANICOLAOU ^{6), 46), 53), 56)}. Er hat 1942 die Differentialfärbmethode eingeführt und 1943 gemeinsam mit TRAUT die Möglichkeiten der Karzinomdiagnostik aus dem Vaginalabstrich gezeigt. Die Autoren untersuchten 3014 Frauen in einem Zeitraum von drei Jahren und erzielten dabei hinsichtlich der Karzinomdiagnostik beim Kollumkarzinom eine Treffsicherheit von 98,4 % und beim Korpuskarzinom eine solche von 90,7 %.

Im Jahre 1958 ist die Entdeckung von Gregory PINCUS - die "Pille" - für die breite Anwendung frei gegeben worden ³⁷⁾. Seit dieser Zeit will die Diskussion um die

Nebenwirkungen und möglichen Schädigungen durch die Ovulationshemmer nicht verstummen. Die medizinische Fachwelt hat sich - man kann fast sagen - in zwei Fronten gespalten. Die einen sind der Meinung, daß die hormonalen Kontrazeptiva krebserregend wirken, die anderen verneinen diese These. Die Unstimmigkeit wurde nicht nur über Fachliteratur sondern auch über Massenmedien verbreitet. Das führte verständlicherweise zu lebhaften Diskussionen und ausgesprochener Beunruhigung sowohl der Ärztekreise als auch der Gesamtbevölkerung.

Einige Autoren (MYRHE, NAUJOKS) stellten fest, daß die Ovulationshemmer auf die Entwicklung der kanzerogenen Veränderungen der Portio hemmend wirken. LANDAU, EHRLICH und HUGGIS wendeten sogar Östradiolbenzoat plus Progesteron beim Mammakarzinom therapeutisch an (HALLER ²⁸).

Eine Reihe der Autoren - BAYER, BOQUOI und MÜLLER, BREINL, KASTNER und HOLZNER, MESTWERDT, WUNDER - nur einige zu nennen, haben durch einzelne Beobachtungen und Statistiken keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Ovulationshemmer und kanzerogene Veränderungen des Portioepithels feststellen können. Im gleichen Sinne sprechen die statistischen Ergebnisse der zytologischen Befunde einiger der engagiertesten Forscher auf dem Gebiet der Ovulationshemmer und Zytodiagnostik der Frau (s. folgende Tabellen)

HALLER, J.: Nieders. Ärztebl. 12 (1969)

	Mit oralen Kontrazept.			Kontrollen	
	Zahl Pat.	Zahl Pap.	Pos.Pap.	Zahl Pap.	Pos. Pap
PINCUS 1961		412	0,2 %	11 664	11
TYLER 1961	1 004		0,4 %		0,6
TYLER 1964		6 746	0,7 %	2 510	1,23
TOPP-MEISSNER- ZINSER 1968	1 746		0,7 %		0,6-0,8

SOOST und BAIER: Dtsch. med. Wschr. 92 (1967)

	Zahl Pat.	Pap. III-V	%-Anteil
Orale Kontrazeptiva	3 912	39	1,0 %
Kontrollen	32 046	927	2,9 %

Nachdem G. GUHR, O. GUHR u. a. die Vermutung ausgesprochen haben, daß die Ovulationshemmer krebserregend wirken, veröffentlichten 1971 DALLENBACH-HELLWEG und Mitarbeiter ihre Ergebnisse der zytologischen und histologischen Untersuchungen der Portio und Cervix uteri unter der Einnahme von Ovulationshemmern.

Die Autoren stellten u. a. folgendes fest:

"Zusätzlich zu den morphologischen Besonderheiten der präkanzerösen und karzinomatösen Veränderungen unseres Beobachtungsgutes ergaben sich bemerkenswerterweise statistisch signifikante Häufigkeitsunterschiede im Vergleich zu gleichartigen Patientinnen ohne Einnahme von Ovulationshemmern: Gliedert man die Gesamtzahl (1614) der untersuchten zytologischen Abstriche nach Einnahme von Ovulationshemmern sowie ein Vergleichskollektiv ohne Hemmereinnahme in Altersgruppen auf, so ergibt sich eine deutliche altersmäßige Vorverlegung der Dyskaryosen nach Ovulationshemmern um 10 bis 20 Jahre" (s. folgende Tabelle).

DALLENBACH-HELLWEG u. Mitarbeiter: Fortschr. Med. 89 (1971)

Zytologische Befunde bei 1614 Vaginal-Abstrichen

Alter	bis 29 Jahre		30-39 Jahre		40-49 Jahre		über 50 Jahre	
	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
Ovulationshemmer	%	%	%	%	%	%	%	%
Parakeratose	41	18	57	33	35	18	-	39
Dyskaryosen	50	15	45	30	30	42	-	45
Atypien	1,2	1,2	1,1	4,8	2,5	6,7	-	7,9

Die vorliegende Arbeit ist zum Teil ein Versuch, die zytologischen Befunde der Untersuchung von DALLENBACH-HELLWEG und Mitarbeiter zu rekonstruieren. Deshalb wurde annähernd die gleiche Anzahl der Zytoabstriche ausgewertet (1770 statt 1614). Die Frauen sind in gleiche Altersgruppen eingegliedert und zum Teil auf gleiche Veränderungen des Portioepithels (Parakeratose, Dyskaryosen, Atypien, Miniatursuperfizialzellen; Tab. 7, S. 20) untersucht worden.

2. Auswertung und Analyse der Befunde

=====

In der vorliegenden Arbeit sind an 1770 Frauen Zytoabstriche im Zeitraum von September 1971 bis Mai 1973 vorgenommen und ausgewertet worden. Es handelt sich um unselektierte rein auf Krebsfrüherkennung routinemäßig untersuchte Patientinnen der Vorsorge-Sprechstunden-Ambulanz. 896 Frauen haben orale Ovulationshemmer über einen verschiedenen langen Zeitraum regelmäßig eingenommen (Tabelle 8, Seite 21). Weder geringe Unterbrechungen noch Wechsel der Präparate wurden berücksichtigt. Die restlichen 874 Frauen nahmen keine hormonalen Kontrazeptiva ein.

Die Abstriche wurden mit Hilfe der Platinöse entnommen, auf dem Objektträger ausgestrichen und mindestens 20 Minuten in einer Äther-Alkohol-Mischung im Verhältnis 1 : 1 fixiert. Die Färbung wurde nach der von H.-W. BOSCHANN modifizierten Papanicolaou-Methode vorgenommen.

2.1 Altersstruktur der Patientinnen

Die Altersstruktur der untersuchten Frauen wird auf dem Bild 1 dargestellt. Dabei werden die Patientinnen in vier Altersgruppen wie folgt unterteilt:

1. Gruppe bis 30,
2. Gruppe von 30 bis 40,
3. Gruppe von 40 bis 50 und
4. Gruppe über 50 Jahre.

BILD 1 - BILD 8

Darstellung der Auswertung von 1770 zytologischen Abstrichen auf karzinogene Veränderungen und Entzündungen der Portio

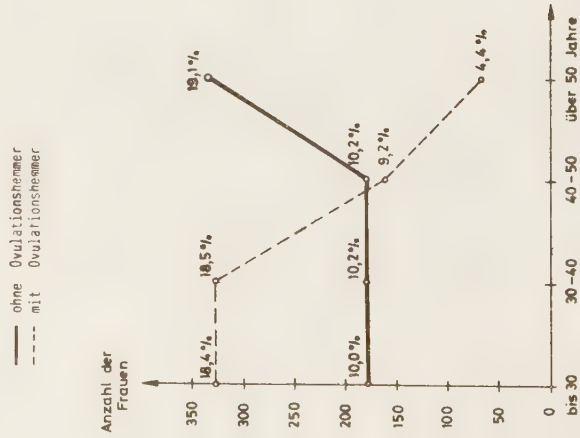
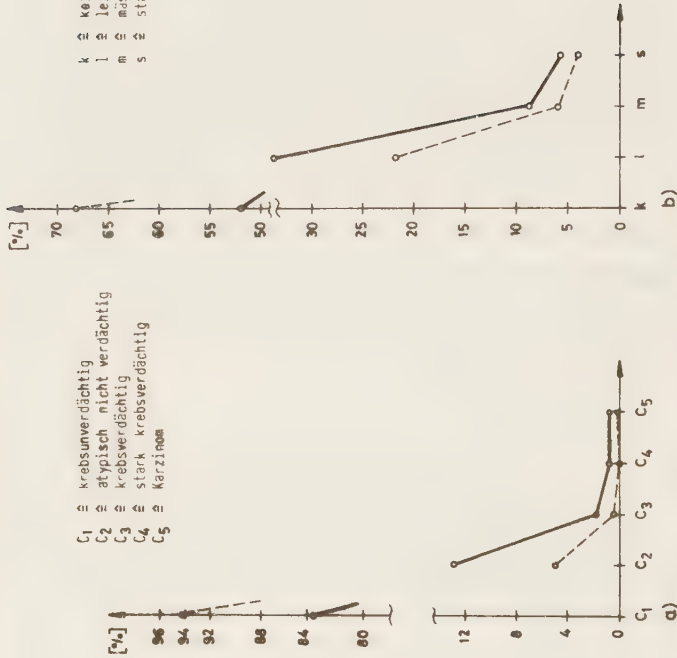


BILD 1

Altersstruktur der untersuchten Frauen
(100 % = 1770 Frauen)

C₁ = krebsunverdächtig
C₂ = atypisch nicht verdächtig
C₃ = krebsverdächtig
C₄ = stark krebsverdächtig
C₅ = Karzinom

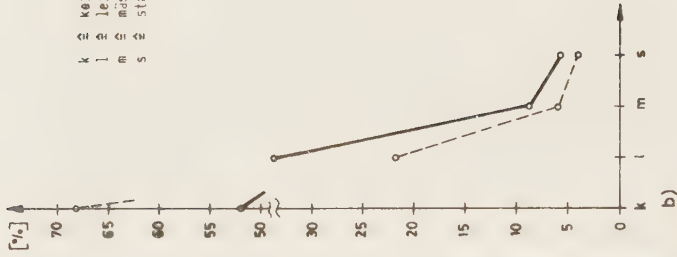


a)

BILD 2

100 % = 874 Frauen ohne Ovulationshemmer
100 % = 896 Frauen mit Ovulationshemmer

k = keine Portioentzündung
l = leichte Portioentzündung
m = mässige Portioentzündung
s = starke Portioentzündung



b)

BILD 3

Altersstruktur der untersuchten Frauen
(100 % = 1770 Frauen)

$\Delta [X] = [X]$ ohne Ovulationshemmer $[X]$ mit Ovulationshemmer

C₁ ≙ krebsunverdächtig
 C₂ ≙ atypisch nicht verdächtig
 C₃ ≙ krebsverdächtig
 C₄ ≙ stark krebsverdächtig
 C₅ ≙ Karzinom

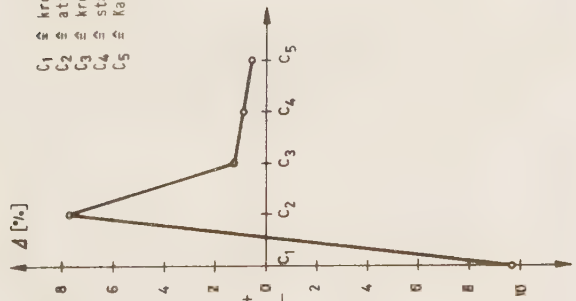


BILD 3 100 % ≙ 87% Frauen ohne Ovulationshemmer
 100 % ≙ 89% Frauen mit Ovulationshemmer

k ≙ keine Portioentzündung
 l ≙ leichte Portioentzündung
 m ≙ mässige Portioentzündung
 s ≙ starke Portioentzündung

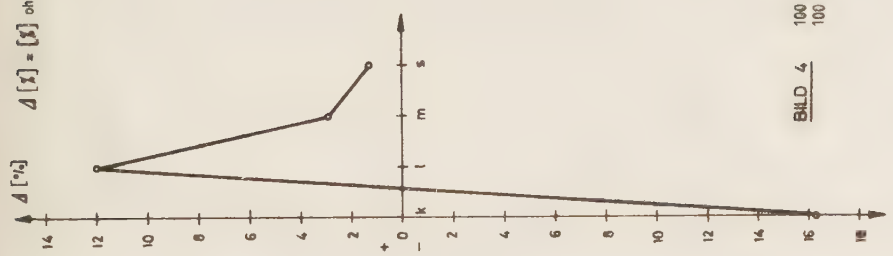


BILD 4 100 % ≙ 87% Frauen ohne Ovulationshemmer
 100 % ≙ 89% Frauen mit Ovulationshemmer

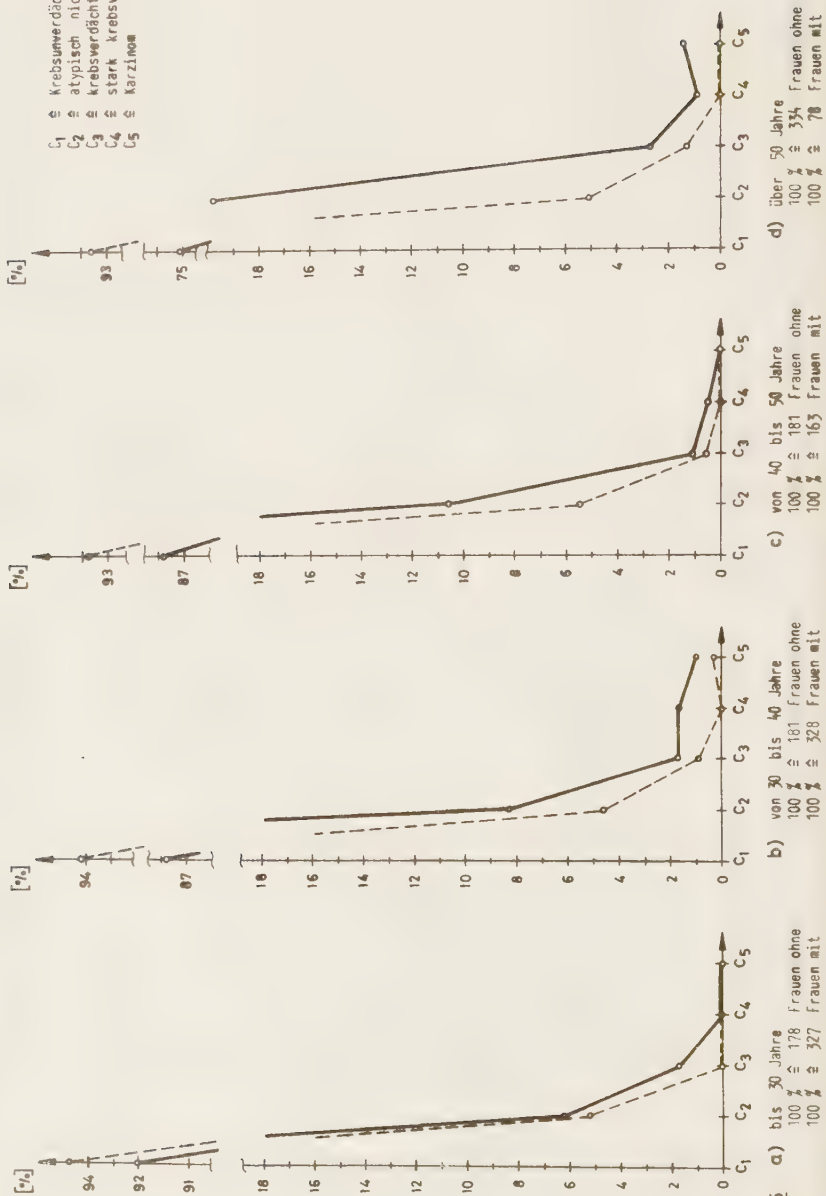


BILD 5

— ohne Ovulationshemmer
 --- mit Ovulationshemmer

k $\hat{=}$ keine Portioentzündung
 l $\hat{=}$ leichte Portioentzündung
 m $\hat{=}$ mässige Portioentzündung
 s $\hat{=}$ starke Portioentzündung

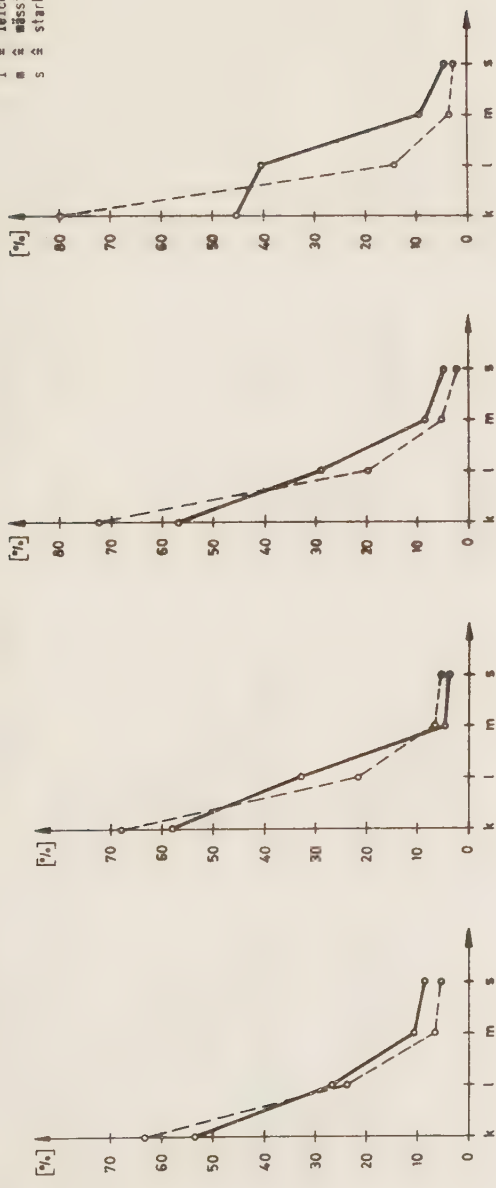


BILD 6

C_1 $\hat{=}$ krebsunverdächtig
 C_2 $\hat{=}$ atypisch nicht verdächtig
 C_3 $\hat{=}$ krebsverdächtig
 C_4 $\hat{=}$ stark krebsverdächtig
 C_5 $\hat{=}$ Karzinom

- 12 -

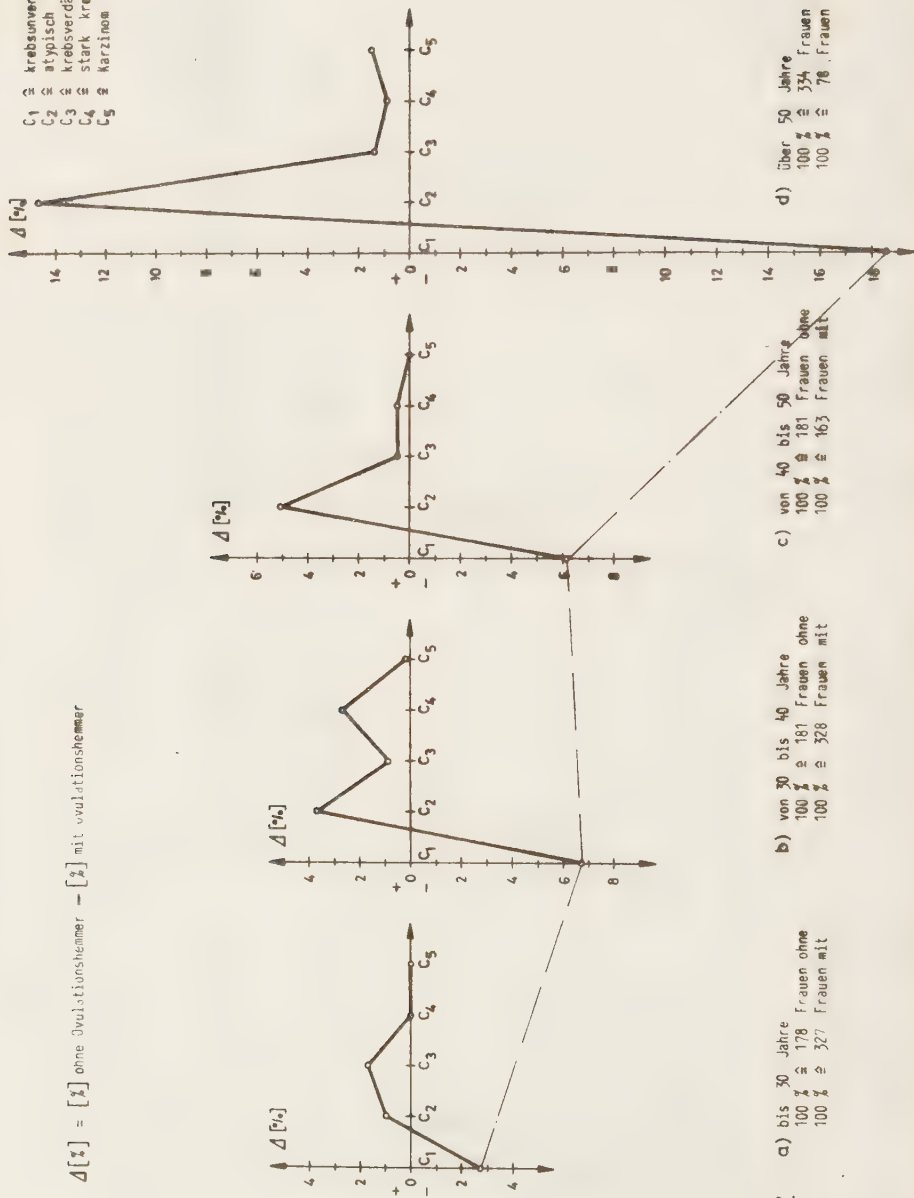


BILD 7

a) bis 30 Jahre
 100 % $\hat{=}$ 178 Frauen ohne
 100 % $\hat{=}$ 327 Frauen mit

b) von 30 bis 40 Jahre
 100 % $\hat{=}$ 181 Frauen ohne
 100 % $\hat{=}$ 328 Frauen mit

c) von 40 bis 50 Jahre
 100 % $\hat{=}$ 181 Frauen ohne
 100 % $\hat{=}$ 163 Frauen mit

d) über 50 Jahre
 100 % $\hat{=}$ 334 Frauen ohne
 100 % $\hat{=}$ 78 Frauen mit

$\Delta[\%] = [\%] \text{ ohne Ovulationshemmer} - [\%] \text{ mit Ovulationshemmer}$

$\Delta[x] = [x]$ ohne Ovulationshemmer - $[x]$ mit Ovulationshemmer

k = keine Portioentzündung
l = leichte Portioentzündung
m = mässige Portioentzündung
s = starke Portioentzündung

- 13 -

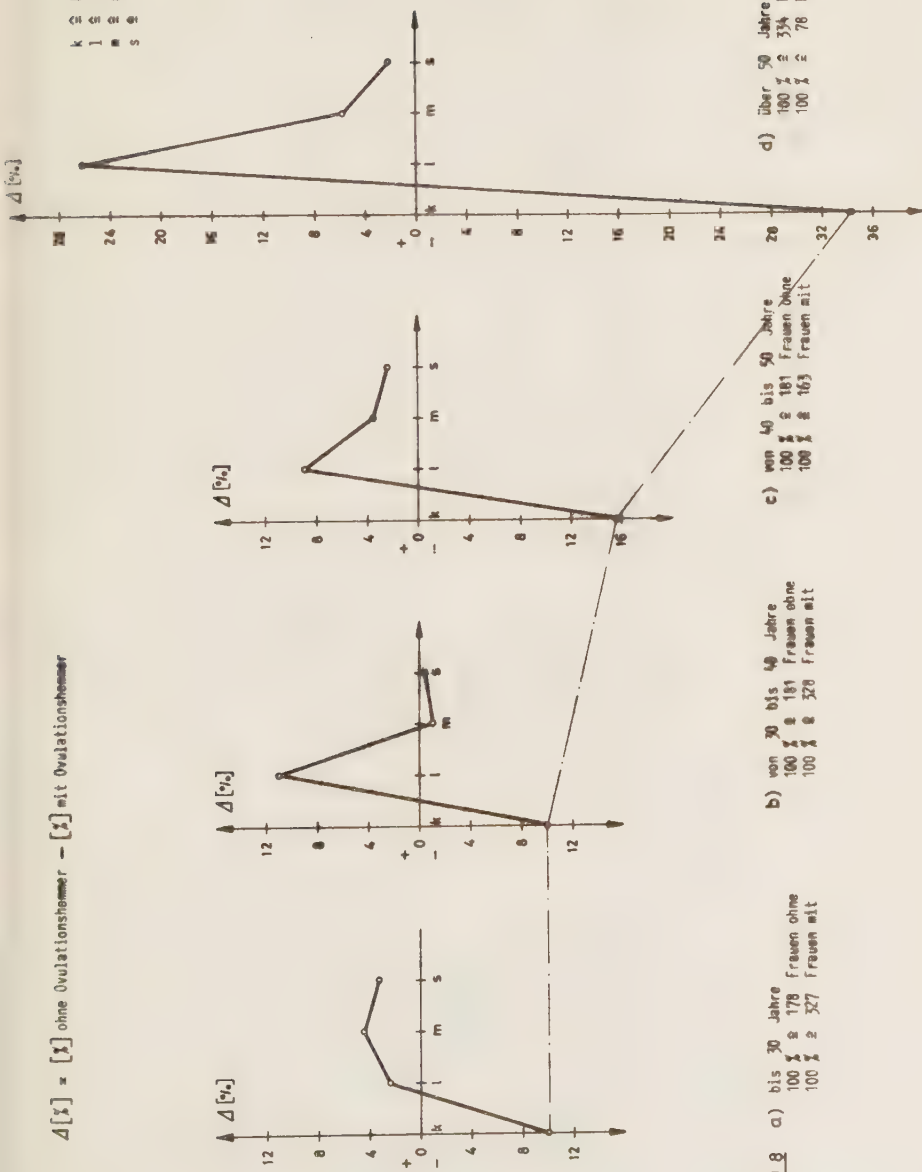


Tabelle 1

ohne Ovulationshemmer

	bis 30 Jahre 178 Frauen = 100 %		v. 30 - 40 Jahre 181 Frauen = 100 %		v. 40 - 50 Jahre 181 Frauen = 100 %		über 50 Jahre 334 Frauen = 100 %		Gesamtzahl 874 Frauen = 100 %	
	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%
C ₁	164	92,1	159	87,8	159	87,8	251	75,1	733	83,9
C ₂	11	6,2	15	8,3	19	10,6	66	19,8	111	12,7
C ₃	3	1,7	3	1,7	2	1,1	9	2,7	17	1,9
C ₄	0	0	3	1,7	1	0,5	3	0,9	7	0,8
C ₅	0	0	1	0,5	0	0	5	1,5	6	0,7

Kerzingerne
Veränderun-
gen

Tabelle 2

mit Ovulationshemmer

	bis 30 Jahre 327 Frauen ≙ 100 %		v. 30 - 40 Jahre 328 Frauen ≙ 100 %		v. 40 - 50 Jahre 163 Frauen ≙ 100 %		über 50 Jahre 78 Frauen ≙ 100 %		Gesamtzahl 896 Frauen ≙ 100 %	
	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%
C ₁	310	94,8	309	94,2	153	93,9	73	93,6	845	94,3
C ₂	17	5,2	15	4,6	9	5,5	4	5,1	45	5,0
C ₃	0	0	3	0,9	1	0,6	1	1,3	5	0,6
C ₄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C ₅	0	0	1	0,3	0	0	0	0	1	0,1

Tabelle 3

 $\Delta [\%] = [\%] \text{ ohne Ovulationshemmer} - [\%] \text{ mit Ovulationshemmer}$

Kartenzin- gehe Verde- rungen	bis 30 Jahre $\Delta [\%]$	v. 30 - 40 Jahre $\Delta [\%]$	v. 40 - 50 Jahre $\Delta [\%]$	über 50 Jahre $\Delta [\%]$	Durchschnitt $\Delta [\%]$
C ₁	- 2,7	- 6,4	- 6,1	- 18,5	- 9,7
C ₂	+ 1,0	+ 3,7	+ 5,1	+ 14,7	+ 7,7
C ₃	+ 1,7	+ 0,8	+ 0,5	+ 1,4	+ 1,3
C ₄	0	+ 1,7	+ 0,5	+ 0,9	+ 0,8
C ₅	0	+ 0,2	0	+ 1,5	+ 0,6

Tabelle 4

ohne Ovulationshemmer

	bis 30 Jahre 178 Frauen ≙ 100 %		v. 30 - 40 Jahre 181 Frauen ≙ 100 %		v. 40 - 50 Jahre 181 Frauen ≙ 100 %		über 50 Jahre 334 Frauen ≙ 100 %		Gesamtzahl 874 Frauen ≙ 100 %	
	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%
<u>keine</u>	95	53,4	105	58,0	103	56,9	151	45,2	454	52,0
<u>leichte</u>	48	27,0	60	33,1	53	29,3	135	40,4	296	33,8
<u>mäßige</u>	19	10,7	9	5,0	16	8,8	32	9,6	76	8,7
<u>starke</u>	16	8,9	7	3,9	9	5,0	16	4,8	48	5,5

Tabelle 5

mit Ovulationshemmer

Entzündungs- stufe	bis 30 Jahre 327 Frauen ≅ 100 %		v. 30 - 40 Jahre 328 Frauen ≅ 100 %		v. 40 - 50 Jahre 163 Frauen ≅ 100 %		über 50 Jahre 78 Frauen ≅ 100 %		Gesamtzahl 896 Frauen ≅ 100 %	
	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%	Anzahl d. Frauen	%
keine	208	63,6	223	68,0	118	72,4	62	79,5	611	68,2
leichte	80	24,5	71	21,6	33	20,2	11	14,1	195	21,8
mäßige	21	6,4	20	6,1	8	5,0	3	3,8	52	5,8
starke	18	5,5	14	4,3	4	2,4	2	2,6	38	4,2

Tabelle 6

$$\Delta [\%] = [\%] \text{ ohne Ovulationshemmer} - [\%] \text{ mit Ovulationshemmer}$$

diagnostische Gruppe	bis 30 Jahre $\Delta [\%]$	v. 30 - 40 Jahre $\Delta [\%]$	v. 40 - 50 Jahre $\Delta [\%]$	über 50 Jahre $\Delta [\%]$	Durchschnitt $\Delta [\%]$
keine	- 10,2	- 10,0	- 15,5	- 34,3	- 16,2
leichte	+ 2,5	+ 11,5	+ 9,1	+ 26,3	+ 12,0
mäßige	+ 4,3	- 1,1	+ 3,8	+ 5,8	+ 2,9
starke	+ 3,4	- 0,4	+ 2,6	+ 2,2	+ 1,3

Tabelle 7

Befund	Altersgruppe										Bemerkungen
	bis 30 Jahre		v. 30 - 40 Jahre		v. 40 - 50 Jahre		über 50 Jahre				
	ohne 178 100%	mit 327	ohne 181 100%	mit 328	ohne 181 100%	mit 163	ohne 334 100%	mit 78			
	ohne %	mit %	ohne %	mit %	ohne %	mit %	ohne %	mit %			
Parakeratose	1.12	0.91	0.55	0.60	1.10	1.19	1.49	0		Zellenver-	
Atypien	2.80	0.61	6.08	2.13	2.76	1.22	7.18	1.28		änderungen	
Dysplasie	0.56	0	3.87	1.23	0.55	0	3.39	1.28		der Portio	
Miniatursuper- fizialzelle *)	1.12	0.61	1.11	0.60	2.76	0.60	6.28	1.28			
Dyskaryose *)	2.25	0.61	1.66	1.53	1.10	0.60	2.69	1.28			
Trichomonaden	6.18	2.75	9.94	2.75	11.04	6.75	8.98	3.84		Infektionen	
Leptotrix	3.37	0.91	1.10	0.91	4.45	6.13	1.8	2.56			

*) Nomenklatur aus der Arbeit
Dallenbach-Hellweg und Mitarbeiter

Tabelle 8

Länge der Einnahme von Ovulationshemmern in Jahren

Alters- gruppe Befund	1			2			3			4			5			6			7			8			über 9		
	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d	a	b	c d
C ₁	43	26	12 6	49	25	10 5	24	16	7 4	14	15	5 2	6	5	1	4	4	3				2	3	2	1	4	2
C ₂	3	1	1	3	1		3	1					2			1											
C ₃				1												1											
C ₄																											
C ₅																			1								
k	25	11	7 5	38	18	8 5	16	5	4 2	9	6	3 1	3	4	1	4	4	2				2	3	1	1	2	1
l	11	15	4 2	5	6	1	4	10	3 1	2	7	1 1	2	3			2	1					1			2	1
m	5	1	1	7	1	2	4	1	1	2	1	1	1														
s	5			3			3	1		1	1																
Anzahl d. Frauen insgesamt	46	27	12 7	53	25	11 5	27	17	7 4	14	15	5 2	6	7	1	4	6	3	4	5		2	3	2	1	4	2
Σ	92			94			55			36			14			13			9			7			7		

327

Gruppe a bis 30 Jahre waren 157 Frauen
 Gruppe b v. 30 - 40 Jahre 109 Frauen
 Gruppe c v. 40 - 50 Jahre 47 Frauen
 Gruppe d über 50 Jahre 18 Frauen

Auf dem Bild 1 sind auf der Abzisse die Altersgruppen und auf der Ordinate die Anzahl der untersuchten Frauen eingetragen. Der gestrichelte Polygonzug bezieht sich auf die Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen. Entlang der Polygonzüge des Bildes 1 sind die prozentualen Anteile der entsprechenden Altersgruppen eingetragen. Verständlicherweise sind im Übergewicht sowohl die älteren und alten Frauen über 50 Jahre, die keine Ovulationshemmer einnahmen (19,1 %) als auch die jungen und jüngeren, welche die "Pille" benutzten (18,4 % bzw. 18,5 %). Die ausgesprochene Minorität bildeten die "Pillenverbraucherinnen" über 50 Jahre (4,4 %).

2.2 Untersuchung der Abstriche auf maligne Veränderungen und Entzündungen

2.2.1 Darstellung der Ergebnisse

Auf den Bildern 2 bis 8 und Tabellen 1 bis 6 werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt. Die Bilder 2 bis 4 stellen die Analyse von 1770 Zytoabstrichen ohne Aufteilung in Altersgruppen dar; auf den Bildern 5 bis 8 werden einzelne Altersgruppen getrennt analysiert.

Die Bilder 2 a, 3, 5 und 7 zeigen die malignen Veränderungen und die Bilder 2 b, 4, 6 und 8 die Portioentzündungen. Dabei bedeutet:

- C_1 = unverdächtig (krebsunverdächtig)
- C_2 = atypisch, aber nicht verdächtig
- C_3 = krebsverdächtig, aber unsicher
- C_4 = stark krebsverdächtig
- C_5 = Abstrich spricht für Oberflächen- oder
invasives Karzinom

bzw.

k = keine Portioentzündung

l = leichte Portioentzündung

m = mäßige Portioentzündung

s = starke Portioentzündung

Auf den Ordinaten der Bilder sind die prozentualen Anteile der beobachteten Frauen eingetragen. Die durchgezogene Linie bezieht sich auf die Frauen, die keine Ovulationshemmer einnahmen (ohne Ovulationshemmer) und die gestrichelte stellt den Verlauf der Portioepithelveränderungen bei jenen Frauen dar, die hormonale Kontrazeptiva angewendet haben (mit Ovulationshemmer). Ausnahmen dabei sind die Bilder 3, 4, 7 und 8, auf denen die Ordinate die Differenz

$$\Delta[\%] = [\%] \text{ ohne Ovulationshemmer} - [\%] \text{ mit Ovulationshemmer}$$

($[\%]$ ohne Ovulationshemmer = Prozentualer Anteil der Pillen-abstinenzlerin

$[\%]$ mit Ovulationshemmer = Prozentualer Anteil der Pillen-verbraucherin)

wiedergibt.

2.2.2 Analyse der Ergebnisse

Der prozentuale Anteil der Gesunden (C_1 bzw. k) bis eindeutig Erkrankten (C_5 bzw. s) nimmt, wie es zu erwarten war, exponentiell ab (Bild 2, 5 und 6). Erwartungsgemäß ist der Verlauf der Kurven auf Bild 2, wo alle Abstriche der unter-

suchten Frauen ausgewertet worden sind, glatter als auf den Bildern 5 und 6, wobei die Auswertung der Abstriche nach Altersgruppen erfolgte.

Die Kurven - - - (mit Ovulationshemmer) der Bilder 2, 5 und 6 liegen im Bereich C_2 bis C_5 (atypisch aber nicht krebsverdächtig bis Karzinom) und l bis s (leichte bis starke Portioentzündung) bis auf eine Ausnahme (Bild 6 b, Abzisse m und s) unter oder auf den Kurven — (ohne Ovulationshemmer). Für die Abzisse C_1 (krebsunverdächtig) bzw. k (keine Portioentzündung) liegt die Kurve "mit Ovulationshemmer" aber über der Kurve "ohne Ovulationshemmer". Das zeigt, daß die Frauen aller vier Altersgruppen, die hormonale Kontrazeptiva einnahmen, für Krebs und Entzündungen der Portio unanfälliger sind als diejenigen, die keine Ovulationshemmer verwendeten. Dieser Tatbestand wird deutlicher auf den Bildern 3, 4, 7 und 8 dargestellt. Auf die schon erwähnte Ausnahme wird auch hier hingewiesen (Bild 8 b, Abzisse m und s).

Dieser Abweichung dürfte keine zufällige Erscheinung beige-messen werden, da der Verlauf der malignen Veränderungen für die gleiche Altersgruppe (von 30 bis 40 Jahre) im Bereich C_2 bis C_5 (Bild 7 b) ausgesprochen unregelmäßig und tendenzfrei verläuft.

Als die Pille vor 15 Jahren (1958) für die breite Anwendung freigegeben wurde, waren die hier untersuchten Frauen unter 15 bis über 35 Jahre alt. Es wird angenommen, daß die Pille erst fünf Jahre nach der Freigabe, d. h. 1962, hier in Deutschland zum "Konsumgut" der Frauen geworden ist. Damals

waren die Frauen weniger als 20 bis über 40 Jahre alt. Die Altersgruppe von 30 bis 40 (Bilder 5 b bis 8 b) war 1962 zwischen 20 und 30 Jahre alt. Das ist das Alter, in dem die Frauen meistens gebären möchten und dadurch die Pille manchmal für längere Zeit abgesetzt wird. Damit könnte der ausgesprochen sprunghafte und unregelmäßige Verlauf der Kurven der Bilder 7 b und 8 b in Zusammenhang stehen.

Allerdings fällt bei den Bildern 5 und 7 ins Auge, daß die Krebsanfälligkeit bei Ovulationshemmernnichteinnehmerinnen der Altersgruppen von 30 bis 40 Jahre (Bild 5 b und 7 b) und über 50 Jahre (Bild 5 d und 7 b) betont größer ist als bei den anderen zwei Altersgruppen (bis 30 und von 40 bis 50 Jahre). Es mag dahingestellt sein, ob sich die hormonale Behandlung vor allem für die beiden krebsanfälligsten Altersgruppen für die präventive Maßnahme anbietet.

Bei der Pillenverbraucherin gab es in der Altersgruppe bis 30 Jahre 2,7 %, in der von 30 bis 40 Jahre 6,4 %, in der von 40 bis 50 Jahre 6,1 % und in der über 50 Jahre 18,5 % (Durchschnitt 9,7 %) weniger karzinomunverdächtige Abstriche (C_1) als bei der Pillenabstinenzlerin (Bild 7 und Tabelle 3). Mit zunehmendem Alter ist die Tendenz exponentiell steigend (---) Bild 7. Das gleiche, sogar noch betonter, ist auch für keine Portioentzündung (k) - Polygonzug-.- des Bildes 8 und der Tabelle 6 - feststellbar.

Mit anderen Worten: Prozentual gibt es eindeutig mehr Frauen, die die Pille einnahmen und keine karzinogenen Veränderungen des Portioepithels aufweisen, verglichen zu denen, die keine

Ovulationshemmer verwendeten. Die Tendenz ist mit zunehmendem Alter exponentiell steigend, Bild 7 (Polygonzug --).

Es hat sich auch hier gezeigt, daß die jüngeren Frauen (Altersgruppe bis 30 Jahre) seltener als die älteren von Portiokarzinomen befallen werden (Bild 5 a und 7 a bzw. Bild 5 d und 7 d). Bei der ältesten Altersgruppe (über 50 Jahre) gab es bei Pillenabstinenzlerinnen 0,9 % C₄ - und 1,5 % C₅ - Veränderungen mehr als bei Pillenverbraucherinnen (Bild 7 d und Tabelle 3). Die Untersuchung beweist überzeugend, daß die Ovulationshemmer zumindest nicht krebsfördernd gewirkt haben.

In der Tabelle 7 sind die Zellenveränderungen (Parakeratose, Atypien, Dysplasie, Miniatursuperfizialzelle und Dyskaryose) und Infektionen (Trichomonaden und Leptotrix) nach Altersgruppen für die Pillenabstinenzlerin und Pillenverbraucherin angegeben. Die Wirkung der Ovulationshemmer hat sich auch hier günstig erwiesen.

Die zytologischen Befunde von DALLENBACH-HELLWEG und Mitarbeiter haben sich damit auch hier nicht bestätigen können. Die präkanzerösen Veränderungen des Portioepithels zeigen im Vergleich mit den entsprechenden Veränderungen bei Frauen ohne Einnahme von Ovulationshemmern keine statistisch signifikante altersmäßige Vorverlegung um ca. 10 bis 20 Jahre. Die Karzinogenese an der Portio wird unter der Einnahme von Ovulationshemmern nicht strukturell abgewandelt und zeitlich vorverlegt.

Es hat sich eher das Gegenteil gezeigt.

Ob es sich hier um eine echte Verminderung des Auftretens von Portiokarzinomen unter Einnahme von Ovulationshemmern handelt oder ob die Latenzzeit für eine Manifestierung von prämaligen und malignen Epithelveränderungen der Portio nicht abgelaufen war, läßt sich z. Z. nicht endgültig sagen. Weil es sich hier, wie HELLER schrieb, um ein Problem handelt, das im wahrsten Sinne des Wortes von vitaler Bedeutung ist, (jede dritte Frau "in aktiven Jahren" nimmt z. Z. in Deutschland die "Pille" ein), sollen die Beobachtungen sorgfältig und systematisch über Jahrzehnte hinaus fortgesetzt werden.

Von 327, d. h. 36,5 %, der 896 Ovulationshemmerverbraucherinnen ist die Zeitdauer der Pilleneinnahme bekannt gewesen. Die Ergebnisse der Untersuchung der Frauen auf karzinogene Veränderungen und Entzündungen des Portioepithels ist in der Tabelle 8 eingetragen. Da die Anzahl der Frauen relativ klein war, sind die Ergebnisse nicht relativ (prozentual) wie sonst in der Arbeit angegeben, sondern absolut (Anzahl der Frauen). Auch hier hat sich gezeigt, daß die Krebsanfälligkeit für die Altersgruppe von 30 bis 40 Jahre generell größer ist.

3. Zusammenfassung

=====

In der vorliegenden Arbeit sind an 1770 Frauen Zytoabstriche im Zeitraum von September 1971 bis Mai 1973 untersucht und ausgewertet worden. 896 Frauen haben Ovulationshemmer regelmäßig über längere Zeit eingenommen; die restlichen 874 Frauen nahmen keine hormonalen Kontrazeptiva ein. Die Frauen sind in vier Altersgruppen (bis 30 Jahre, von 30 bis 40 Jahre, von 40 bis 50 Jahre und über 50 Jahre) eingeteilt.

Die Abstriche sind u. a. auf prä-maligne und maligne Veränderungen und Portioentzündungen untersucht und ausgewertet worden.

Die Auswertung zeigt, daß die von uns untersuchten Frauen unter der Wirkung von Ovulationshemmern seltener an Portiokarzinom-vorstadien und an Portiokarzinomen erkranken als jene, die keine hormonalen Kontrazeptiva einnehmen. Eine ähnliche Tendenz ist auch bei den Portioentzündungen feststellbar. Damit haben sich die Ergebnisse der Untersuchung von DALLENBACH-HELLWEG und Mitarbeiter in unserem Material nicht bestätigen lassen.

Die Ovulationshemmer induzieren nach Ergebnissen der Untersuchung keine präkanzerogenen und kanzerogenen Veränderungen des Portioepithels.

4. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

1. Bahrmann, E.

Polypoide Zervixdrüsenhyperplasien am äußeren Muttermund mit
Epithelunruhe nach hormonaler Kontrazeption

Zentralbl. Gynäkol. 93, S. 1673 (1971)

2. Bayer, R.

Vergleichsuntersuchungen mit Ovulationshemmer zur Darstellung
der direkten und indirekten Auswirkungen auf Portio und Scheide

Zentralbl. Gynäkol. 90, S. 552 (1968)

3. Benz, J. J., Glatthaar, E.

Der aktuelle und prospektive Aussagewert suspekter Zytologie-
befunde (Papanicolaou Klasse III)

Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, S. 176 (1972)

4. Bötzele, H. P., Meyer, K.

Zytologische und kolposkopische Befunde bei Patientinnen,
die mit Ovulationshemmern behandelt wurden

Zentralbl. Gynäkol. 90, S. 679 (1968)

5. Boquoi, E., Müller, J. E.

Ein Beitrag zur Frage der Wirkung von sogenannten Ovulations-
hemmern auf das Epithel von Cervix uteri und Vagina

Zentralbl. Gynäkol. 89, S. 1318 (1967)

6. Boschann, H.W.

Praktische Zytologie

Verlag Walter de Gruyter + Co., Berlin 1960, 1973

7. Breinl, H.

Kolposkopische, zytologische und histologische Befunde am Epithel des Gebärmutterhalses nach langdauernder Behandlung mit Ovulationshemmern

Krebsarzt 22, S. 167 (1967)

8. Breinl, H.

Die Stellung der Zytologie im Rahmen der Karzinom-Frühdiagnose. Möglichkeiten und Grenzen der Methode

Öff. Gesundheitswesen 32, S. 643 (1970)

9. Breinl, H., Dehnhard, F.

Behandlung mit einer ovulationshemmenden Hormonkombination mit niedriger Progestinkomponente

Med. Klin. 65, S. 195 (1970)

10. Breinl, H., Dehnhard, F., Wilhelm, J.

Differenzierung von präkanzerösen und kanzerösen Epithelprozessen der Cervix uteri mittels prospektiver Zytodiagnostik

Minerva ginec. (Torino) 23, S. 2 (1971)

11. Breinl, H., Warneke, W.

Langzeitbehandlung mit Ovulationshemmern. Endometrium, Cervix uteri und Vaginalepithel nach zyklischer Langzeitbehandlung mit einem Progestagen-Östrogen-Gemisch zur Ovulationshemmung (histologische, zytologische und kolposkopische Befunde)

Med. Klin. 62, S. 1835 (1967)

12. Buchmann, E., Kaiser, P., Moltz, L.
Carcinoma in situ der Portio vaginalis uteri (gesteigert
atypisches Plattenepithel, H III) als besondere Stufe des
Kanzerisierungsprozesses
Zentralbl. Gynäkol. 94, S. 87 (1972)
13. Burghardt, E.
Histologische Frühdiagnose des Zervixkrebses
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
14. Buttenberg, D.
Gelbkörper-Hormontherapie
Blaschker-Verlag GmbH, Berlin 1966
15. Cyran, W.
Krebsgefahr durch Ovulationshemmer?
Med. heute 21, S. 21 (1972)
16. Dallenbach, F. D.
Beziehungen zwischen Östrogen und Karzinogenese
Fortschr. Med. 89, S. 626 (1971)
17. Dallenbach-Hellweg, G.
Portioveränderungen unter Ovulationshemmer
Deutsches Ärzteblatt, H. 33, S. 2288 (1971)

18. Dallenbach-Hellweg, G.

Zytologie unter dem Einfluß ovulationshemmender und ovulations-
auslösender Medikamente

Tagung der Gesellschaft für angewandte Zytologie in Baden
bei Wien, 4. bis 6. Oktober 1971

19. Dallenbach-Hellweg, G., Herting, W., Momber, F., Thorn, V.

Portioveränderungen unter Ovulationshemmern
(55. Tag., Nürnberg 1. - 5. Juni 1971)

Verh. dtsch. Ges. Path. 1971, S. 682

20. Dallenbach-Hellweg, G., Herting, W., Momber, F., Thorn, V.

Zytologische und histologische Untersuchungen der Portio
und Cervix uteri unter der Einnahme von Ovulationshemmern

Fortschr. Med. 89, S. 883 (1971)

21. Döring, G. K.

Prophylaxe ernsterer Nebenwirkungen von Ovulationshemmern

Deutsches Ärzteblatt H. 26, S. 1805 (1972)

22. Froewis, J., Kremer, H.

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von oral wirksamen
Östrogen-Gestagen-Hormonkombinationen

Wien. klin. Wschr. 77, S. 792 (1965)

23. Guhr, G.

Beitrag über die Wirkung von Ovulationshemmern auf das
Plattenepithel der Portio uteri

Zentralbl. Gynäkol. 88, S. 815 (1966)

24. Guhr, O.

Kolposkopische, zytologische und histologische Portiobefunde
unter ovulationshemmender Medikation

MUnch. med. Wschr. 107, S. 485, 2209 (1965)

25. Guhr, O.

Hormonal induzierte Portioveränderungen unter Ovulationshemmer

MUnch. med. Wschr. 114, S. 766 (1972)

26. Haller, J.

Langzeiteffekte der hormonalen Kontrazeptiva und ihre Diagnostik

Ovulation und Ovulationshemmung

- Sonderdruck der Cilag-Chemie, 1969 (S. 34) -

Diagnostik- und Laborarztverlagsgesellschaft mbH Berlin

27. Haller, J.

Ovulationshemmung durch Hormone

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

28. Haller, J.

Der Einfluß hormonaler Kontrazeptiva auf das Geschwulstwachstum

Methodik der Steroidtoxikologie für Forschung und Klinische

Anwendung der Steroide, Arbeitstagung in Bonn 1971 (S. 83),

Herausgegeben von Plotz, E. J. und Haller, J.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

29. Hartmann, G., Rummel, H. H., Bräunig, G.

Erfahrungen mit der zytologischen Voraussage des Carcinoma in situ

Zentralbl. Gynäkol. 94, S. 78 (1972)

30. Hofmann, D.

Früherkennung und Frühsymptome der weiblichen Genitalkarzinome

Dtsch. med. J. 22, S. 269 (1971)

31. Husmann, F.

Hormonale Kontrazeptiva - Wirkungsmechanismen, Indikationen,
Nebenwirkungen und Kontraindikationen -

Deutsches Ärzteblatt, H. 10, S. 647 (1975)

32. Jorde, A., Landschek, P.

Kasuistischer Beitrag zu den Portioveränderungen in der
Schwangerschaft

Zentralbl. Gynäkol. 92, S. 564 (1970)

33. Kaiser, R.

Ovulationshemmer und Tumoren

Deutsches Ärzteblatt, H. 24, S. 1600 (1973)

34. Kastner, H., Holzer, E.

Zytologische Portiobefunde unter ovulationshemmender Medikation

Wien.klin. Wschr. 85, S. 175 (1973)

35. Kehrner, B., Hauser, G. A.

Häufigkeit und Auftreten der Portioektropien unter "Ovulations-
hemmern"

Gynaecologia 165, S. 209 (1968)

36. Kern, G.
Carcinoma in situ
Springer Verlag, Heidelberg 1964
37. Koester, H.
Die medikamentösen Ovulationshemmer, Entwicklung und Zukunft
Ovulation und Ovulationshemmung
- Sonderdruck der Cilag-Chemie, 1969 (S. 18) -
Diagnostik- und Laborarztverlagsgesellschaft mbH Berlin
38. Kohl, H.
Resultate in der Frühdiagnostik des Zervixkarzinom von
1962 bis 1968
Zentralbl. Gynäkol. 92, S. 691 (1970)
39. Krause, W., Böhm, W., Müller, W.
Vergleichende zytologische und histologische Studien nach
Behandlung mit einer ovulationsunterdrückenden Östrogen-
Gestagen-Kombination (Ovosiston)
Gynaecologia (Basel) 166, S. 432 (1968)
40. Loch, E. G., Tenhaeff, D., Lohmeyer, H.
Die zytohormonale Diagnostik bei verschiedenen oralen Kontra-
zeptiva
Geburtsh. Gynäkol. 172, S. 261 (1970)
41. Mehring, W.
Einfluß der Ovulationshemmer auf Vaginalbild und Portio-
epithel
Med. Klin. 60, S. 2016 (1966)

42. Mestwerdt, G.

Prämaligne Dysplasien nach Ovulationshemmern?

MÜnch. med. Wschr. 114, S. 771 (1972)

43. Myhre, E.

Orale Antikonceptiva und Zervixkarzinom

Medizinische Mitteilungen 32, S. 22 (1971)

44. Naujoks, H.

Seltene Portio-Abstrichbefunde unter Ovulationshemmer-Einnahme

Fortschr. Med. 91, S. 609 (1973)

45. Seidl, St.

Atypische endozervikale Hyperplasien bei hormoneller
Kontrazeption

Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, S. 1006 (1971)

46. Smolka, H., Soost, H. J.

Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

47. Soost, H. J.

Zytodiagnostik in der Gynäkologie

Med. Klin. 65, S. 2101 (1970)

48. Soost, H. J.

Prämaligne Dysplasien nach Ovulationshemmer?

Münch. med. Wschr. 114, S. 769 (1972)

49. Soost, H. J., Baier, W.

Einfluß der "Ovulationshemmer" auf das Gebärmutterhals-
epithel

Dtsch. med. Wschr. 92, S. 1799 (1967)

50. Staemmler, H. J., Wunder, G.

Gynäkologische Krebsvorsorge in Rheinland-Pfalz

Ärztebl. Rheinl.-Pfalz 24, S. 867 (1971)

51. Stegner, H. E.

Gynäkologische Zytologie

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1973

52. Sterba, R.

Wirkungsweise verschiedener Ovulationshemmer bei unter-
schiedlichen weiblichen Konstitutionstypen

Zentralbl. Gynäkol. 92, S. 457 (1970)

53. Stoll, P., Jaeger, J., Dallenbach-Hellweg

Gynäkologische Cytologie

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968

54. Tietze, K., Jaensch-Zander, W.

Zur Frage einer kanzerogenen Wirkung der Ovulationshemmer

Deutsches Ärzteblatt 63, S. 636 (1966)

55. Topp, G., Meissner, H.

Ergebnisse kolposkopischer, zytologischer und histologischer Untersuchungen nach Behandlung mit Ovulationshemmer

Zentralbl. Gynäkol. 90, S. 1778 (1968)

56. Ufer, J.

Hormontherapie in der Frauenheilkunde

Verlag Walter de Gruyter + Co, Berlin 1960, 1966, 1972

57. Wallner, O., Soost, H. J.

Klinische und vaginalzytologische Untersuchungen über die Wirkung von Östriol-Succinat

Med. Klin. 66, S. 1413 (1971)

58. Weiss, K.

Zytologie und Histologie der Portio im Rahmen der Karzinom-Frühdagnostik. Eine vergleichende Untersuchung

Med. Welt, N. F., 21, S. 944 (1970)

59. Wespi, H.

Entstehung und Früherfassung des Portiokarzinoms

Benno Schwabe + Co. Verlag, Basel 1946

60. Wunder, G.

Zytologische Vergleichsuntersuchungen bei Frauen mit
und ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva

Fortschr. Med. 90, S. 342 (1972)

61. Wunder, G.

Funktionszytologische Untersuchungen nach langjähriger
Einnahme von oralen Kontrazeptiva

Fortschr. Med. 90, S. 1223 (1972)

62. Zinser, H. K.

Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie

Verlag von Gustav Fischer, Jena 1951

L e b e n s l a u f

=====

Personalien:

Name : Miličević geb. Crnatović

Vorname : Ljiljana

Mutter

Name : Crnatović geb. Stojanović

Vorname : Vasilija

Beruf : Hausfrau

Vater

Name : Crnatović

Vorname : Novica

Beruf : Lehrer

Geburtsort

und -datum : Vlasotince (Jugoslawien), 8. Mai 1938

Familienstand : verheiratet, ein Kind

Ausbildung:

1944 bis 1949 Grundschole in Vlasotince

1949 bis 1957 Gymnasium in Nis

1957 bis 1964 Fakultät für Medizin Universität zu Belgrad

1964 bis 1965 Medizinalassistentin im Krankenhaus in Nis

Tätigkeit:

1965 bis 1967 Praktische Ärztin in der Heilstation der
Firma Ei-Nis in Nis

1967 bis 1970 Assistenzärztin im Kinderkrankenhaus Wedding
Abteilung für Kinderchirurgie

1970 bis 1974 Facharztausbildung in Gynäkologie und
Geburtshilfe im Krankenhaus Spandau-Nord

ab 31. 7. 1974 Facharzt für Frauenkrankheiten und Geburts-
hilfe

